

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS



INFORME FINAL DE LA TESIS DE GRADUACIÓN

**TEMA: MÉTODOS DIAGNÓSTICOS, DE TAMIZAJE Y TRATAMIENTO
UTILIZADO EN PACIENTE CON ANEMIA DE CELULAS
FALCIFORMES ATENDIDOS EN HOSPITAL BLOOM DESDE 1
ENERO 2015 HASTA 31 DICIEMBRE 2021**

PRESENTADO POR:

Roberto Alejandro Estrada Menéndez

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Especialista en Medicina Pediátrica

Asesor de tesis:

Dr. Armando Rafael Estrada Romero

Noviembre 2023

Glosario:

- i. Accidente cerebro vascular (ACV): un síndrome clínico de desarrollo rápido debido a una perturbación focal de la función cerebral de origen vascular y de más de 24 horas de duración. Se clasifican en dos tipos: isquémico y hemorrágico.
- ii. Anemia de células falciformes (ACF): enfermedad genética autosómica recesiva definida por la presencia de hemoglobina falciforme (HbS) en los eritrocitos. Ocasionando cambios morfológicos de la hemoglobina que le otorga aspecto en hoz y contribuyen a la oclusión de la microvasculatura.
- iii. Crisis vaso-oclusivas: causadas por el atrapamiento de eritrocitos y leucocitos en la microcirculación, produciendo obstrucción vascular e isquemia tisular.
- iv. Deferoxamina: quelante de hierro utilizado en pacientes con sobrecarga crónica de hierro secundario a un régimen transfusional crónico
- v. Ecocardiograma: es el estudio a través del cual se aplica ultrasonido al corazón para la obtención e interpretación de imágenes.
- vi. Eco-doppler transcraneal: mide el flujo sanguíneo hacia y dentro del cerebro. Utiliza ondas para crear imágenes del flujo sanguíneo dentro del cerebro.
- vii. Electroforesis de hemoglobina: es una técnica que mide los diferentes tipos de hemoglobina presentes en la circulación sanguínea. Permite confirmar la presencia de alguna enfermedad relacionada con la síntesis y estructura de hemoglobina.
- viii. Exsanguineo transfusión: El procedimiento consiste en extraer lentamente la sangre de la persona y reemplazarla con sangre o plasma fresco de un donante.

- ix. Hemólisis: es la destrucción prematura menor a 120 días de glóbulos rojos
- x. Hidroxiurea: pertenece a una clase de medicamentos llamados antimetabolitos. Disminuye la polimerización de la HbS, mejora hidratación celular y deformidad de los eritrocitos. Aumenta la cantidad de Hb fetal y promueve liberación óxido nítrico.
- xi. Hipertensión arterial: es una patología crónica en la que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta, lo que puede dañarlos. La tensión arterial es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de los vasos (arterias) al ser bombeada por el corazón. Cuanto más alta es la tensión, más esfuerzo tiene que realizar el corazón para bombear.
- xii. Hipoxemia: un nivel de PaO₂ inferior a 60 mmHg.
- xiii. Microalbuminuria: se define como la excreción urinaria persistente de albúmina que no puede ser detectada con métodos convencionales de diagnóstico. Se consideran valores positivos en el rango de 20-200 µg/minuto o 30-300 mg/24 horas.
- xiv. Cribado neonatal: también llamado prueba de talón, es un análisis de sangre que permite detectar precozmente enfermedades metabólicas. Estas pruebas permiten identificar riesgo de sufrir alguna de las muchas enfermedades raras de carácter grave que existen, incluso antes de que se manifiesten síntomas. Detectar estas enfermedades en su fase inicial permite aplicar un tratamiento a los niños que, en muchos casos, puede reducir o evitar el daño provocado por estas enfermedades.

Glosario de siglas:

- i. ACV: Accidente cerebrovascular
- ii. ACF: Anemia de células falciformes
- iii. ECO2D: Ecocardiograma
- iv. HNNBB: Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom
- v. Hb: Hemoglobina
- vi. HbSS: Hemoglobina drepanocítica doble homocigoto
- vii. HbSB: Hemoglobina doble heterocigoto falciforme-talasémico
- viii. SEHOP: Sociedad Española de Hematología y Oncología
Pediátricas

Índice

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
ANTECEDENTES.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
JUSTIFICACIÓN	8
OBJETIVO GENERAL	10
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
MARCO TEÓRICO	11
GENERALIDADES	11
EPIDEMIOLOGÍA.....	13
FISIOPATOLOGÍA.....	13
HERENCIA Y VARIANTES.....	15
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	18
Dolor óseo.....	18
Aplasia pura de la serie eritroide.....	19
Secuestro esplénico	19
Priapismo	19
COMPLICACIONES.....	20
Accidentes Cerebrovasculares.....	20
Enfermedades renales	21
Cardiovasculares.....	22

Síndrome torácico agudo.....	23
MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....	24
CRIBADO NEONATAL.....	25
Electroforesis convencional y capilar.....	25
Test de Falciformación o Sickling.....	26
TRATAMIENTOS	27
Profilaxis para infecciones y manejo de fiebre	27
Suplementación con folatos	28
Transfusiones de glóbulos rojos	28
Quelación de hierro	29
Hidroxiurea	30
Transplante de células Madres Hematopoyéticas.....	30
Seguimiento del paciente	31
METODOLOGÍA	33
Tipo de estudio:	33
Población:	33
Unidad de análisis:	33
Tipo de muestreo:.....	33
Cálculo del tamaño de la muestra:	33
Criterios de inclusión:	34
Criterios de exclusión:.....	34
Método de recolección de datos	34
Consideraciones éticas.....	35
Presentación de resultados	36
Discusión.....	42

Conclusiones	45
Recomendaciones.....	47
Referencias bibliográficas	48
Anexo 1. Cronograma	52
Anexo 2. Operativización de variables.....	53
Anexo 3. Presupuesto	58
Anexo 4.	59

RESUMEN

La anemia de Células Falciformes es la anemia hemolítica más común a nivel mundial. Es un defecto de herencia autosómica recesiva caracterizada por la presencia de Hemoglobina S, la cual confiere un aspecto de hoz. Las manifestaciones clínicas son muy variadas, caracterizadas por eventos vaso-oclusivos. Existen métodos de diagnóstico temprano como electroforesis de hemoglobina o cribado neonatal y métodos de tamizaje que permiten detección temprana de estas complicaciones. Sin embargo, el sistema público de salud no cuenta con estos métodos de forma sistematizada, por lo que el diagnóstico se hace de forma tardía.

Objetivo: Evaluar el uso de métodos de tamizaje, métodos diagnósticos y tratamiento utilizados en los pacientes con Anemia de Células Falciformes atendidos en Hospital Bloom.

Materiales y métodos: Se llevó a cabo un estudio descriptivo, de corte transversal y retrospectivo. Se incluyeron pacientes menores de 18 años con enfermedad falciforme en control en Consulta Externa Hematología de HNNBB. Se utilizó una muestra de 141 pacientes. Los datos fueron extraídos del expediente clínico mediante el empleo de un cuestionario y analizados de forma descriptiva.

Resultados: Los pacientes con enfermedad falciforme estudiados mantenían una relación 1.1 hombres por cada mujer. El grupo etario mayor estudiado fue escolar. Todos recibieron tratamiento con amoxicilina y con ácido fólico, ninguno recibió tratamiento quelante. El método diagnóstico más utilizado fue la electroforesis de hemoglobina y ninguno se hizo mediante el empleo de cribado neonatal. La complicación más presentada en estos pacientes fue el Síndrome torácico agudo, seguido de los accidentes cerebrovasculares de tipo isquémico. El método de tamizaje empleado mayormente fue el ecocardiograma.

ABSTRACT

Sickle cell disease is the most common hemolytic anemia worldwide. It is an autosomal recessive inheritance defect characterized by the presence of Hemoglobin S, which gives a sickle appearance. The clinical manifestations are very varied, characterized by vaso-occlusive events. There are early diagnosis methods such as hemoglobin electrophoresis or neonatal screening and screening methods that allow early detection of these complications. However, the public health system does not have these methods in a systematic way, so the diagnosis is made late.

Objective: To evaluate the use of screening methods, diagnostic methods and treatment used in patients with Sickle Cell Anemia treated at Hospital Bloom.

Materials and methods: A descriptive, cross-sectional and retrospective study was carried out. Patients under 18 years of age with sickle cell disease under control in the Hematology Outpatient Clinic of HNNBB were included. A sample of 141 patients was used. The data were extracted from the clinical record using a questionnaire and analyzed descriptively.

Results: The patients with sickle cell disease studied maintained a ratio of 1.1 men for every woman. The oldest age group studied was schoolchildren. All received treatment with amoxicillin and folic acid, none received chelation treatment. The most used diagnostic method was hemoglobin electrophoresis and none was done through the use of neonatal screening. The most common complication in these patients was acute chest syndrome, followed by ischemic strokes. The screening method mostly used was echocardiography.

INTRODUCCIÓN

La anemia de células falciformes es una patología autosómica recesiva de alta prevalencia en las regiones de África, Asia y América. Fue descrita por primera vez por Herrick en el año 1910, quien acuñó el término de falciforme a la enfermedad debido a la forma de hoz que adoptan los eritrocitos.²²

En América la ACF afecta aproximadamente 1/365 nacidos afroamericanos y 1/16,300 hispanoamericanos nacidos. Se ha observado un aumento de los casos en Haití, República Dominicana, Colombia y Venezuela.²²

En el adulto normal existen 3 tipos de hemoglobina que se pueden identificar en electroforesis: hemoglobina A, que corresponde 95-98%; hemoglobina A2, que corresponde 2-3% y Hemoglobina F que está presente al nacer y disminuye progresivamente hasta la edad de los 6 meses de vida. En la Anemia de Células Falciformes hay una sustitución del aminoácido glutámico por valina en la cadena Beta de la hemoglobina, ocasionando la formación de Hemoglobina S. La mutación más común se encuentra en el codón 6 de la Beta-Globina, cromosoma 11.²²

Este cambio en la Hemoglobina ocasiona polimerización en ausencia de oxígeno, lo cual aumenta la permeabilidad de la membrana a los cationes, causando salida de agua y deshidratación de los eritrocitos. Los eritrocitos con hemoglobina polimerizada son más rígidos, cambian su forma a la de una hoz y presentan hemólisis, oclusión de la microcirculación e infartos que se manifiestan como crisis vaso-oclusivas.²²

A partir de los 6 meses de edad empiezan a ser evidentes la sintomatología en los pacientes con Anemia de Células Falciformes, debido a la disminución de la Hemoglobina Fetal. Puede haber hemólisis, anemia, crisis vaso-oclusivas,

dolor óseo, asplenia funcional (donde se encuentran corpúsculos de Howell Jolly). Los cuerpos de Howell Jolly son remanentes nucleares que se acumulan posterior a esplenectomía o asplenia funcional dentro de los hematíes.²²

El diagnóstico de esta enfermedad se realiza mediante varios exámenes: hemograma, frotis de sangre periférica, test de Sickling, electroforesis (gold standard), cribado neonatal.²

ANTECEDENTES

La Anemia de Células Falciformes fue descrita por primera vez por el médico estadounidense James Herrick, en 1910, a partir de muestras de sangre de un paciente de Granada. Posteriormente, en 1947, Jessé Acioly presentó un artículo de 29 páginas donde llevo a cabo un estudio minucioso de la enfermedad.²⁶

En Costa Rica, durante los años 2006-2008, el 1.5% de neonatos tamizados presentaron alguna variante anormal de hemoglobina, siendo 1.4% heterocigotos de hemoglobina S, 0.008% a homocigotos de hemoglobina S y 0.01% a doble heterocigoto a hemoglobina S y C y 0.00001% a doble heterocigoto de hemoglobina S y talasemia. Aproximadamente en Costa Rica 1 de cada 75 neonatos tamizados poseen el rasgo de hemoglobina S.²⁷

En Estados Unidos, se estima que afecta aproximadamente 100,000 americanos, ocurre en 1 de cada 365 afroamericanos, 1 de cada 13 pacientes afroamericanos padecen de rasgo falciforme.

Los pacientes con anemia de células falciformes empiezan a sufrir síntomas entre los 6 y 18 meses de vida, las cuales inician con afectación dolorosa en manos y/o pies (síndrome mano-pie). Luego pueden presentar crisis vaso-oclusivas dolorosas, síndrome torácico agudo, necrosis ósea, insuficiencia renal, entre otras.²⁸

En El Salvador no hay datos acerca de la epidemiología y afectación de los pacientes con anemia de células falciformes. A pesar de ser la hemoglobinopatía más común a nivel mundial, es considerada una enfermedad rara debido que 5% de la población mundial posee genes causantes de hemoglobinopatias.²⁸

Dentro del sector público no se cuenta con métodos diagnósticos como electroforesis y/o cribado metabólico. Por lo general se emplea la prueba de anoxia o sickling para poder realizar el diagnóstico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La anemia de células falciformes es la anemia hemolítica más común a nivel mundial, es predominante, aunque no exclusiva, de la raza negra ⁵ Según Payne y colaboradores, se ha observado que complicaciones agudas de ACF, como el accidente cerebrovascular e infecciones, son las causas principales de muerte en la población pediátrica. Al igual observaron que, los accidentes cerebrovasculares de tipo isquémico eran mayormente prevalentes en la población pediátrica, y la incidencia en estos pacientes es mayor que la reportada de la población pediátrica sin afectación de ACF. ⁶

El diagnóstico de estos pacientes es mediante el uso de electroforesis, cribado neonatal y exámenes post-natales. El uso de electroforesis y cribado neonatal se ha utilizado alrededor de todo el mundo, sin embargo, en El Salvador no se cuenta con este tipo de exámenes a nivel del sistema público de salud, por lo que el diagnóstico de estos pacientes se realiza de una forma tardía, disminuyendo la rapidez en que se administran los diversos medicamentos y aumentando así, la tasa de complicaciones agudas, entre las cuales se observan: accidentes cerebrovasculares, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, entre otras. ⁵

Las complicaciones pulmonares representan la mayor cantidad de ingresos hospitalarios y muerte en estos pacientes. Estas complicaciones, en muchas ocasiones, son tratadas en Unidad de Cuidados Intensivos junto con soporte ventilatorio, inotrópico, vasoactivo y causa un 25% de las muertes de estos pacientes.⁷ Por lo anterior se decide plantear la siguiente pregunta: ¿Cuál es el perfil clínico y diagnóstico de los pacientes con ACF atendidos en Hospital Bloom?

JUSTIFICACIÓN

La anemia de células falciformes (ACF) es la hemoglobinopatía más común en el mundo. Según la CDC de Atlanta, la prevalencia en comunidad hispanica es de aproximadamente 1 por cada 16,300 nacidos vivos.¹

Por muchos años fue considerada una enfermedad de la infancia, sin embargo, desde los años 1980, los pacientes con ACF empezaron a sobrevivir más allá de los 20 años de edad.¹ Es, además, la enfermedad hematológica heredable más común a nivel mundial. Esta enfermedad requiere de un abordaje multidisciplinario debido a su impacto físico, psicológico y socioeconómico.²

La esperanza de vida en estos pacientes es significativamente menor en comparación a la población en general. Sin embargo, la mortalidad ha disminuido con la implementación de múltiples intervenciones, entre ellas cribado neonatal, inmunizaciones, uso profiláctico antibiótico y el uso de hidroxiurea en estos pacientes.³

Debido a la constante hemolisis y daño vascular resultante, estos pacientes con ACF sufren complicaciones agudas (crisis vaso-oclusivas, síndrome torácico) y crónicas (hipertensión pulmonar). A causa de estas complicaciones, los pacientes experimentan una disminución en las funciones físicas y cognitivas, lo que se traduce en una disminución en la calidad de vida y productividad laboral y/o estudiantil.³

Se ha descrito que estos pacientes tienen alteraciones en la calidad de sueño, niveles moderados de fatiga, alteraciones funcionamiento físico asociados al apareamiento de complicaciones agudas, y se ha reportado que al menos 1/3 de ellos padecen de dolor diario.⁴

El personal médico del HNNBB debe estar familiarizado con el tratamiento de los pacientes con anemia de células falciformes, sus posibles complicaciones y la afectación en la calidad de vida de estos pacientes.

Los pacientes con ACF atendidos en el HNNBB son una población, dentro del área de hematología, con una alta tasa de complicaciones, como síndrome torácico agudo, ACV, crisis vasooclusivas, anemia, lesión renal aguda, entre otras; que ocasionan un aumento en la morbimortalidad de ellos, ocasionan ingresos hospitalarios prolongados, altos costos para el estado.

Al igual, estos pacientes no poseen los métodos diagnósticos adecuados en el sistema de salud, como el cribado neonatal y la electroforesis de hemoglobina, los tratamientos y métodos de tamizaje de complicaciones no están bien sistematizados y no cuentan con todo el tratamiento sugerido por la SEHOP.

OBJETIVO GENERAL

1. Evaluar el uso de métodos de tamizaje, métodos diagnósticos y tratamiento utilizados en los pacientes con Anemia de Células Falciformes atendidos en Hospital Bloom.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar los métodos diagnósticos utilizados en los pacientes con Anemia de Células Falciformes en el Hospital Bloom.
2. Comparar el tratamiento utilizado en los pacientes con Anemia de Células Falciformes con relación al utilizado según las guías de la Sociedad Española de hematología y oncología pediátricas.
3. Identificar las complicaciones más comunes en los pacientes con Anemia de Células Falciformes en Hospital Bloom.
4. Identificar los métodos de tamizaje utilizados en los pacientes con Anemia de Células Falciformes con relación al utilizado según guías internacionales.
5. Describir las características sociodemográficas de los pacientes con Anemia de Células Falciformes en Hospital Bloom.

MARCO TEÓRICO

GENERALIDADES

La anemia drepanocítica constituye un descubrimiento relativamente reciente de una alteración en la sangre. No hubo referencias de esta anemia hasta el siglo XX, donde en diciembre de 1904, un paciente llamado Walter Clement Noel ingresó en el Hospital Presbiteriano de Chicago porque aparentemente sufría de anemia. Ernest Irons, interno colaborado de James Bryan Herrick, investigaba la sangre de Noel cuando notó la irregularidad en la forma de sus glóbulos rojos. Fue esta la primera vez que se asoció la irregularidad de la forma de los glóbulos rojos y se descubrió la anemia drepanocítica.⁸

En 1922 Verne Mason denominó a esta enfermedad “*sickle-cell anemia*”, basado en la descripción de Ernest Irons en lo relacionado con la forma que adoptan los eritrocitos. En 1949, el químico norteamericano Linus Carl Pauling y algunos de sus colegas investigaron sobre la anemia drepanocítica y los primeros en demostrar que la causa de la enfermedad era una anomalía de la molécula de la hemoglobina.⁸

La alteración genética que determina la HbSS es consecuencia de una mutación de genes que ocurrió hace miles de años, predominantemente en el continente africano, en donde hubo tres mutaciones independientes en los pueblos del grupo lingüístico Bantú y los grupos étnicos Benin y Senegal.⁸

Varios investigadores asocian la mutación genética a la respuesta del organismo a la agresión sobre los glóbulos rojos del *Plasmodium falciparum*, agente etiológico de la malaria. Hace miles de años la prevalencia de la malaria en estas regiones era alta, los portadores del rasgo falciforme adquieren resistencia a esta enfermedad.⁸

Con la emigración forzada de los pueblos de África a causa de la esclavitud en América, el gen fue difundido a todos los continentes, por lo que en la actualidad constituye una de las enfermedades genéticas de carácter mundial más prevalentes.⁸

En EE. UU. el mestizaje entre los blancos europeos de distintas regiones, con los grupos originarios indígenas y posteriormente con africanos, fue menos intenso; por lo que el gen de la Hb S permanece solo en la comunidad negra.⁸

En Colombia, Brasil, Venezuela y Nicaragua hubo un mestizaje primario de españoles y portugueses con indígenas y posteriormente con negros. En países como México, Ecuador, Guatemala, El Salvador, Panamá, Perú y Bolivia existe una población numéricamente importante de indígenas y mestizos.⁸

La OMS en la 59ª Asamblea Mundial de la Salud,¹ decretó la prevalencia de anemia por células falciformes, y encuentra que aproximadamente 5 % de la población es portadora de genes causantes de hemoglobinopatías. Cada año nacen aproximadamente 300 000 niños con hemoglobinopatías importantes, de los cuales más de 200 000 son africanos con anemia falciforme.⁸

Las hemoglobinopatías son consideradas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como "un programa prioritario de salud en el mundo". Según su comportamiento epidemiológico, representan un problema de salud pública a nivel nacional y mundial. En el nivel individual, constituye una necesidad de atención a la salud, dadas las repercusiones e impacto en la vida de las gestantes y el feto.⁸

EPIDEMIOLOGÍA

La anemia de células falciformes es el desorden monogénico más común a nivel mundial. Se estima que aproximadamente 300,000 nacen con la enfermedad cada año, sin predominio de sexo. Según Frédéric y col. Se estima que aproximadamente 100,000 personas viven en Estados Unidos con la enfermedad.^{9,10}

La mutación de la anemia de células falciformes es más común en la África sub- Sahariana y en partes del mundo donde la malaria es aún endémica. Se estima que, en los países desarrollados, más del 90% de ellos sobreviven hasta la adultez, sin embargo, en países en vías de desarrollo, la esperanza de vida es mucho menor, donde se estima que un 80% no son diagnosticados y la mitad de ellos sobreviven más de 5 años de vida.¹¹

FISIOPATOLOGÍA

La anemia de células falciformes es una enfermedad que afecta la hemoglobina (Hb) la cual es una proteína globular, se encuentra presente en altas concentraciones en los glóbulos rojos y se encarga de transportar oxígeno a los tejidos. Las variantes de la Hb son formas mutadas, con una sustitución puntual de un aminoácido por otro. La anemia de células falciformes o drepanocitosis consiste en un defecto de herencia autosómica recesiva caracterizado por la presencia de hemoglobina S (HbS).¹²

Diferentes tipos de hemoglobina son producidos durante la vida embrionaria, fetal y adulta; cada una de estas, consta de un tetrámero de cadenas polipeptídicas de globina: un par de cadenas alfa (141 aminoácidos), y un par de cadenas beta (146 aminoácidos).⁸

El tipo de hemoglobina está determinado por la fracción proteínica, llamada globina. Las cadenas polipeptídicas α , β , γ y δ constituyen las hemoglobinas humanas normales: HbA ($\alpha_2\beta_2$), HbA2 ($\alpha_2\delta_2$), Hb fetal F ($\alpha_2\gamma_2$). La estructura espacial de la Hb y otras de sus propiedades moleculares dependen de la naturaleza y la secuencia de los aminoácidos que constituyen las cadenas. La Enfermedad de Células Falciformes (FCF) y sus variantes son trastornos genéticos que resultan de la presencia de una mutación en una cadena que conforma a la hemoglobina (Beta globina) que da como resultado la HbS, en el ADN afectado se encuentra una Adenina en vez de Timina, esto resulta en que el ADN de la beta globina codifique en el sexto residuo al aminoácido valina en lugar de ácido glutámico.⁸

El resultado final es una molécula de hemoglobina A, que posee 574 aminoácidos iguales a los de la hemoglobina S en 572 y diferentes de la hemoglobina A en dos aminoácidos. Esta diferencia mínima causa graves trastornos en los pacientes afectados.⁸

La HbS se caracteriza por polimerizarse con la desoxigenación, lo cual favorece su depósito en la membrana plasmática del eritrocito. El depósito de la Hb desnaturalizada sobre la membrana del glóbulo rojo tiene una serie de implicaciones producida por la distorsión del eritrocito y la disfunción de las bombas de sodio.⁸

La distorsión del eritrocito aumenta la rigidez de los glóbulos rojos y les confiere la forma de hoz o media luna característica de la enfermedad, estos eritrocitos rígidos destacan por ser más lábiles que los normales (vida medio menor) y menos deformables en la microcirculación, lo que provoca una serie de eventos que terminan en oclusión vascular, isquemia tisular y daño de órganos. Cuando la Hb desnaturalizada afecta las bombas iónicas de la membrana, compromete

el movimiento de cationes del eritrocito, lo que produce deshidratación celular y aumenta la adherencia del hematíe al endotelio y la viscosidad sanguínea.⁸

Las distorsiones que sufre el eritrocito debido a la desoxigenación y polimerización intracelular causan una estrechez en el eritrocito que causa posteriormente una elongación de este, esta elongación ocasiona la vaso-oclusión que, junto a otros factores de coagulación e interacciones anormales con el endotelio, ocasionan isquemia e inflamación al endotelio. La re-oxigenación ocasiona que el eritrocito recupere su forma original. La constante elongación y recuperación ocasiona hemólisis intravascular o depuración por parte del sistema reticuloendotelial.²¹

Por otro lado, en el bazo, el exceso de hematíes dañados sobrepasa su capacidad de filtro, impidiendo su función inmunológica (asplenia funcional) y posteriormente produce fibrosis progresiva (auto esplenectomía), por lo que se incrementa la susceptibilidad a infecciones. Por tanto, la vaso-oclusión e isquemia tisular, la anemia hemolítica y la susceptibilidad a infecciones son los tres problemas que condicionan la clínica de la enfermedad.¹³

HERENCIA Y VARIANTES

La enfermedad de células falciformes se transmite de forma autosómica recesiva. Los individuos heterocigotos (AS) son portadores asintomáticos. La enfermedad tiene lugar cuando se hereda la forma homocigota del gen S de ambos progenitores (SS) o bien de forma doble heterocigota, junta con otra hemoglobinopatía como HbC (SC) y D (SD) y otras. Si se hereda de un progenitor el gen S y de otro un gen de betatalasemia, el individuo tendrá una drepanocitosis doble heterocigota beta-S ($S\beta^0$ o $S\beta^+$). Las mutaciones del gen beta pueden acarrear la incapacidad absoluta de producir una cadena beta normal (β^0) o resultar en una reducción de su producción (β^+). Tanto en la forma homocigota

como en la doble heterocigota, la consecuencia es un predominio de HbS en lugar de HbA. En general, las formas SC y la S β + suelen ser más leves que las SS y S β 0. Entre éstos, las formas más frecuentes son la Hb SC, o la Hb S- β talasemia.¹⁴

Los individuos homocigotos o heterocigotos compuestos (o doble heterocigotos) tienen enfermedad sintomática con 5 fenotipos posibles:

- Anemia falciforme (HbSS) afecta aproximadamente al 75% de los pacientes.
- Enfermedad falciforme- hemoglobina C (HbSC) afecta al 25% de los pacientes.
- Enfermedad falciforme-talasemia con 2 subtipos (<1%):
 - HbS β +talasemia
 - HbS β 0talasemia
- Enfermedad falciforme-otras hemoglobinopatías.¹⁴

Generalmente, los enfermos con HbSS y S β 0-talasemia presentan más afectación que el resto de los fenotipos.

RASGO FALCIFORME: son personas portadoras de la Hb S asintomáticas, con cifras de Hb, morfología sanguínea y desarrollo físico normal. La concentración de HbS es menor del 50%; sin embargo, en algunas circunstancias de anoxia pueden presentar complicaciones. Los Heterocigotos (AS) tienen anemia leve y en circunstancias normales presentan la misma eficacia biológica que los homocigotos Hb (AA); con la ventaja de la que la Hb falciforme lo protege contra el protozoo de la malaria, fenómeno denominado

polimorfismo compensado. La alteración clínica más frecuente es la hematuria. Se han descrito algunos casos de rabdomiólisis tras el ejercicio intenso, el rasgo falciforme no requiere tratamiento. ⁸

DOBLE HETEROCIGOTO: la hemoglobinopatía SC constituye un síndrome doble heterocigótico con patrón de herencia autosómico recesivo, resultado de la herencia del gen S de un padre y del gen C del otro progenitor, se caracteriza por la sustitución del ácido glutámico por lisina en la posición 6 de la cadena beta de la hemoglobina. ⁸

Produce un cuadro clínico menos grave que el de la hemoglobinopatía SS. El crecimiento y el desarrollo sexual son normales, la anemia es leve y las crisis vaso oclusivas escasas. Suele palpase esplenomegalia de pequeño tamaño. ⁸

HEMOGLOBINA S-BETA TALASEMIA ($S\beta$ +tal): resultado de la falta de síntesis de las cadenas beta de la globina, los genes beta se encuentran en el cromosoma 11, junto con los genes delta y gamma. La combinación de HbS-betatalasemia produce un cuadro clínico de gravedad similar al de la drepanocitosis. ⁸

Al nacimiento los pacientes son asintomáticos por la persistencia de la Hb fetal, la cual no contiene cadenas beta. A partir del cuarto o quinto mes casi todas las cadenas gamma de la HbF han sido sustituidas por cadenas beta patológicas y es a partir de este instante que se comienzan a manifestar los signos y síntomas del proceso hemolítico. ¹³

Las manifestaciones clínicas son el resultado de la vaso-oclusión y la hemólisis que conducen a la isquemia e infartos tisulares. Es una enfermedad de presentación variable de un individuo a otro, con afectación de múltiples órganos (huesos, pulmones, cerebro, riñón, bazo) y se

caracteriza por períodos de crisis repetidas o ausencia de síntomas por tiempo prolongado. ¹³

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los rasgos clínicos característicos del paciente con anemia de células falciformes son palidez cutánea, ictericia, que acentúa con los episodios infecciosos y vaso oclusivos por aumento de la hemólisis, cambios esqueléticos por expansión de la médula ósea con deformidades a nivel de la cara y cráneo (hipertrofia de maxilares con mal oclusión dental), peso al nacimiento normal con posterior retardo marcado en el crecimiento y desarrollo, hepato-esplenomegalia en los primeros años de vida, el paciente homocigoto presenta anemia crónica con aumento del gasto y el trabajo cardíaco, cardiomegalia y disminución de tolerancia al ejercicio. ⁸

Las características hematológicas de la enfermedad son anemia regenerativa, volumen corpuscular medio normal o disminuido, por otro lado, en los datos de laboratorio se encuentra evidencia de hemólisis como aumento de la bilirrubina total a expensas de la indirecta y aumento de la deshidrogenasa láctica. ⁸

Anemia: es la manifestación primaria. Niveles de hematocrito, hemoglobina y reticulocitos pueden ser normales inter crisis. Los drepanocitos no siempre son evidentes ya que aparecen en presencia de hipoxemia. La anemia se puede agravar por secuestro esplénico o hepático y por aplasia medular secundaria a infección por Parvovirus B19. Las crisis hemolíticas producen ictericia y determinan propensión a colelitiasis precoz. Es posible encontrar leucocitosis y trombocitosis reactiva. En caso de asplenia funcional encontramos corpúsculos de Howell Jolly, los cuales son remanentes nucleares intraeritrocitarios que se observan en el frotis de sangre periférica. ¹⁴

Dolor óseo

Es causado por oclusión microvascular con isquemia tisular. En lactantes se caracteriza por dactilitis, que se refiere a edema doloroso en manos y pies. La intensidad del dolor generalmente requiere hospitalización para analgesia endovenosa con uso de opioides y pueden determinar un deterioro importante en la calidad de vida. Puede producir secuelas infartos óseos. ¹⁵

Aplasia pura de la serie eritroide

Se define como el freno en la producción de glóbulos rojos a nivel medular, ocasionado por la infección por Parvovirus B19 en pacientes con ACF. Puede presentarse a cualquier edad, es una afección transitoria que se caracteriza por una disminución, por lo general, inferior a 5 g/dL con reticulocitopenia, con leucocitos y plaquetas dentro de los valores normales. La duración de la afección es de aproximadamente 10 a 14 días; su manejo es observación, ácido fólico y transfusiones si fuese necesario. ¹⁷

Secuestro esplénico

Se presenta usualmente entre los 6 y 24 meses de edad. Es una manifestación rara que se caracteriza por una esplenomegalia progresiva y masiva con atrapamiento de grandes cantidades de sangre en el bazo, lo cual produce dolor abdominal, náuseas, vómitos, anemia progresiva que puede llevar a shock hipovolémico y muerte. ¹⁷

Se observa en el hemograma anemia profunda y trombocitopenia asociada. Se sospecha al haber una caída de hemoglobina aún posterior a transfusiones en forma repetida y el tratamiento de elección es la esplenectomía si el compromiso es importante en el paciente. Se considera esplenectomía con la presencia de falla multisistémica o más de 2 episodios menores. ¹⁷

Priapismo

Es una erección mantenida y dolorosa. Es producida por una obstrucción al flujo de salida venosa e ingurgitación secundaria de los cuerpos cavernosos. Pueden ser episodios cortos, múltiples, e intermitentes de duración mayor de 3 horas, por lo general durante períodos nocturnos. Los episodios mayores a 3 horas pueden ser concomitantes a manifestaciones neurológicas y ocasionar disfunción eréctil en el paciente. ¹⁷

COMPLICACIONES

Accidentes Cerebrovasculares

Los accidentes cerebrovasculares agudos (ACVA), entre los que se incluyen el accidente isquémico transitorio, infarto isquémico y el infarto hemorrágico son una de las complicaciones más devastadoras que pueden sufrir los pacientes con ACF. ²³

En ausencia de medidas preventivas, se estima que un 11% de los niños con ACF sufrirán un evento antes de los 20 años de edad, el cual aumenta a 24% para la edad de 45 años. El riesgo es mayor entre los 2 y 5 años y se considera 333 veces mayor riesgo que en un niño sano. ²³

Los ACVA más comunes en el área pediátrica son los de tipo isquémico, con otro pico a los 29 años de edad; mientras que, los de tipo hemorrágico son más frecuentes entre las edades de 20 a 29 años de edad, aunque ambos tipos pueden aparecer a cualquier edad. ²³

Otras complicaciones neurológicas que pueden presentarse son las vasculopatías cerebrales, infartos cerebrales silentes, epilepsias, cefaleas recurrentes y hemorragias intra axiales. ²³

Como método de tamizaje se utiliza Eco Doppler transcraneal, el cual mide la velocidad del flujo sanguíneo en las grandes arterias del polígono de Willis, es la prueba de elección para poder identificar pacientes con riesgo de desarrollar infarto cerebral. Permite identificar estenosis arteriales y turbulencias del flujo

que condicionan una aceleración del flujo sanguíneo, las cuales son alteraciones previas a desarrollo de eventos cerebrovasculares.²³

La resonancia magnética cerebral puede ser ocupada para diagnosticar infartos silentes, la cual puede ser utilizada en pacientes a partir de 4 años de vida, y si es normal repetir a los 8-10 años de edad. Si existen síntomas como cefalea de repetición, síntomas psiquiátricos o neurológicos, retraso escolar o Doppler transcraneal alterado se debe realizar previo a los 4 años de edad.²³

Enfermedades renales

El entorno hipóxico, acidótico e hiperosmolar de la médula renal favorece la polimerización de la HbS y la falciformación de los hematíes en la vasa recta. La vaso-oclusión ocasiona disminución del flujo en la médula renal provocando isquemia, infarto de células tubulares y pérdida del gradiente medular. Este daño inicia en la infancia temprana y es responsable del defecto de concentración urinaria. Se crea una liberación de sustancias vasodilatadoras como prostaglandinas y óxido nítrico que incrementa la velocidad de flujo sanguíneo de la corteza renal e hiperfiltración glomerular. Esta hiperfiltración ocasiona proteinuria y glomeruloesclerosis que lleva a la aparición de enfermedad renal crónica entre los 20 y 30 años de edad.²³

La nefropatía falciforme comprende alteraciones glomerulares y tubulares, entre ellas: hipostenuria, hematuria, desórdenes tubulares e insuficiencia renal aguda y crónica. Estos hallazgos pueden manifestarse dentro de la edad pediátrica y aumentar la morbimortalidad de estos pacientes.²⁴

Se recomienda utilizar métodos de cribado renal a partir de los 10 años de edad, los cuales incluye un análisis básico y bioquímico de orina en la primera micción de la mañana, que incluya proteínas totales, osmolalidad, albúmina, creatinina, sodio, potasio, cloro, ácido úrico y fósforo; calcular índices urinarios, excreciones fraccionales de electrolitos, diuresis en 24 horas, química sérica,

gasometría venosa y filtración glomerular. Sin embargo, otros autores recomiendan iniciar en edades más tempranas. Se han reportado complicaciones renales como hiperfiltración glomerular a la edad de 1 año o microalbuminuria a la edad de 3 años.²⁴

Cardiovasculares

Los pacientes con ACF generalmente manejan niveles inferiores de presión arterial comparados con la población general. Sin embargo, para el grado de anemia con la que se manejan, se esperarían valores muy inferiores a lo que presentan. Esto se conoce como hipertensión relativa y se relaciona a un aumento en la incidencia de infarto cerebral y disminución en supervivencia. Al igual, se ha asociado a disfunción sistólica. Se recomienda la medición de presión arterial al menos 1 vez al año a partir de los 3 años de edad.²³

Otra complicación es la hipertensión pulmonar, representa una de las principales complicaciones emergentes y es considerado un factor de riesgo independiente para muerte en esta población. Hipertensión pulmonar se define como la presión media en la arteria pulmonar por encima de 25 mmHg en reposo. Ocasiona una disfunción endotelial y desequilibrio entre vasodilatadores-vasoconstrictores, hiperplasia progresiva del músculo liso que conlleva a una disfunción ventricular derecha y reducción de gasto cardíaco. La hemólisis ocasiona una inhibición en la síntesis de óxido nítrico y los eritrocitos falciformes producen endotelina-1 y factor de crecimiento B derivado de plaquetas. En estados hipóxicos crónicos se libera factor de crecimiento derivado del endotelio vascular y trombospondina-1, que causa una trombosis in situ e hiperplasia de la íntima.²⁵

Los cambios estructurales en el área ventricular se deben a mecanismos compensadores presentes como resultado de un estado de hipoxemia crónica, mayor volumen de plasma, incremento del gasto cardíaco con ligero aumento

en la frecuencia cardíaca y cardiomegalia consiguiente; aumenta el volumen de ventrículo izquierdo, que lleva a dilatación de esta cámara cardíaca, ocasiona hipertrofia excéntrica con adelgazamiento y elongación de miofibrillas. A medida que la dilatación progresa, incrementa la masa miocárdica ventricular y se induce la hipertrofia muscular, aumento del grosor de la matriz colágena que provoca alteración en la relajación, distensibilidad y llenado del ventrículo izquierdo.²⁵

El ecocardiograma es un método de tamizaje no invasivo de elección utilizado en estos pacientes. Permite al igual valorar dilatación de las cavidades derechas, función sistólica del ventrículo derecho, presencia de insuficiencia pulmonar, y doppler en las arterias pulmonares. Puede utilizarse el péptido natriurético que se eleva en situaciones de distensión o hiperpresión auricular o disfunción ventricular. Se recomienda iniciar a los 8 años de edad.²⁵

Síndrome torácico agudo

Es la segunda causa de hospitalización y la primera causa de muerte en pacientes con ACF. Se presenta especialmente en niños entre 2-5 años de edad en los meses de invierno. Se define como la presencia de un nuevo infiltrado en la radiografía de tórax asociado a síntomas respiratorios y/o fiebre. La causa más frecuente en la población pediátrica es infecciosa, y en adultos el infarto pulmonar y la embolia grasa.^{15, 22}

Los principales factores relacionados con el riesgo de sufrir un Síndrome Torácico Agudo son la hipoventilación y/o hipoxia secundaria a asma o dolor por crisis vaso-oclusivas, la mitad de los casos se desarrolla de manera insidiosa o repentina, durante un ingreso hospitalario por un proceso vaso-oclusivo o tras cirugías. Además, se relaciona con la exposición al tabaco en el domicilio, la hipoxemia crónica nocturna, antecedentes de STA previo, no recibir profilaxis antibiótica y/o vacunación antineumocócica, niveles elevados

de hemoglobina y leucocitos y nivel bajo de HbF. Etiología infecciosa más frecuente es *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, virus (es la causa más frecuente en ≤ 9 años), *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*. Las bacterias atípicas son más frecuentes por debajo de los 5 años. Los síntomas más comunes en menores de 10 años son fiebre, tos y sibilancias. Los niños de mayor edad presentan más frecuentemente dolor torácico y disnea. Se asocian con más frecuencia a los lóbulos pulmonares inferiores y se asocia a derrame en algo más del 50%.¹⁶

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico se sospecha por la morfología del eritrocito (presencia de hematíes falciformes) y se confirma por estudio de hemoglobinas (electroforesis o cromatografía HPLC). Debido a la sustitución de un aminoácido, la HbS tiene una carga y un peso molecular diferentes de la HbA y ello hace que tenga una movilidad distinta y aparezca una banda anómala en la electroforesis o un pico de distinta movilidad por HPLC. En los casos de individuos heterocigotos (AS) mayores de un año, se observa un pico o banda de HbS alrededor del 30%, siempre inferior al 50%, mientras que en los individuos homocigotos SS o en los S β , la HbS será la mayoritaria. En los individuos doble heterocigotos SC, la HbS y la HbC constituirán alrededor del 50% cada una. Estas proporciones varían en los primeros meses de vida, en los que predomina la HbF y el porcentaje de HbS será menor.¹⁵

El diagnóstico también puede confirmarse por técnicas moleculares, en las que se detecta el cambio de un nucleótido por otro. El diagnóstico molecular se utiliza para el diagnóstico prenatal.¹⁵

CRIBADO NEONATAL

Consiste en una muestra de sangre capilar extraída del talón, por lo que también se conoce como “prueba del talón”.¹⁷

El objetivo es detectar la enfermedad en una fase presintomática para instaurar un tratamiento temprano, con el fin de reducir la morbilidad y mortalidad. El principal beneficio es la profilaxis antibiótica, inmunización, educación sanitaria ante situaciones de alarma y diagnóstico precoz de complicaciones graves, tales como las sepsis, secuestro esplénico, crisis de dolor, etc.¹⁷

Las pruebas de cribado no son pruebas diagnósticas, por lo que se recomienda informar como “compatible con” hasta que se realice otra prueba de confirmación. En general las muestras son capilares del talón analizadas como sangre seca en un papel de filtro.¹⁷

Electroforesis convencional y capilar

Permite separar la Hb a pH 8.4 y a pH 6.2. Es de bajo costo y permite ser un método complementario para detectar variantes más comunes, pero requiere procesamiento manual e interpretación experta. No es óptima en caso de grandes cargas de trabajo.¹⁵

La electroforesis capilar combina dos principios fundamentales para separar la hemoglobina, la movilidad electroforética en un buffer alcalino y el flujo electroosmótico. Se utiliza un medio alcalino con un pH de 8.4. Permite visualizar la migración de las variantes de hemoglobina, siendo las más comunes HbS y HbC. Se considera electroforesis el gold standard en el diagnóstico de Anemia de Células Falciformes. Se recomienda en niños mayores de 1 año.¹⁵

Cuadro 1. Diagnóstico diferencial para síndrome de células falciformes

Síndrome	Genotipo	Neonato	HbA	HbS	HbF	HbA2	HbC	Hb
Homocigoto	SS	FS	0	80-95%	2-25%	<3.5	0	6-9
Falciforme-B tal	SB	FS	0	80-92%	2-15%	3-5-7%	0	6-10
Falciforme-HbC	SC	FSC	0	45-50%	1-5%	Variable	45-50%	9-15
Falciforme-B ⁺ tal	SB	FSA	5-30%	65-90%	2-10%	3.5-6%	0	9-15
Rasgo falciforme	AS	FAS	50-60%	35-45%	<2	<3.5	0	12-15
Normal	AA	FA	95-98%	0	<2	<3.5	0	12-15

Fuente: 23. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. Enfermedad de Células Falciformes. Guía de Práctica Clínica. Edición 2019. Editorial CeGe. 2019

Test de Falciformación o Sickling

En los pacientes con ACF el hemograma no siempre es característico. Se puede observar características normocíticas y normocrómicas, con o sin reticulocitosis. Muchas veces en el frotis de sangre periférica pueden no ser evidentes los glóbulos rojos en forma de hoz y para verlos es necesario someterlos al test de hipoxia, el cual consiste en exponer las células sanguíneas a un reductor de oxígeno (metabi-sulfito de sodio), el cual permite desoxigenar la hemoglobina e inducir la formación de células falciformes. La prueba es positiva si se observan drepanocitos al microscopio después de 24 horas.²²

Cuadro 2. Métodos de tamizaje según edad de paciente con enfermedad falciforme

Examen general de orina	A partir de 1 año, anual
Proteinuria y estudio tubular	A partir de los 10 años, anual
Ecocardiografía	A partir de los 8 años, cada 1-3 años. Iniciar antes si síntomas de HTA
Pulsioximetría nocturna y radiografía de tórax	Cada 2 años. Radiografía de tórax cada 10 años
Ecodoppler Transcraneal	Desde los 2 hasta los 16 años
Resonancia magnética cerebral	Desde los 4-6 años, cada 4 años si es normal. Realizar antes si datos de cefalea a repetición, síntomas psiquiátricos, retraso psicomotor.

Fuente: Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. Enfermedad de Células Falciformes. Guía de Práctica Clínica. Edición 2019. Editorial CeGe. 2019.

TRATAMIENTOS

Profilaxis para infecciones y manejo de fiebre

Las infecciones causadas por microorganismos encapsulados fueron la principal causa de muerte de los pacientes con ACF, según Meier y col. se ha visto una disminución de un 70 a un 90% de muertes en pacientes menores de 5 años desde la adición de la vacuna para neumococo en las edades tempranas. Todos los pacientes con ACF deberían de ser considerados con una asplenia funcional, debido a los infartos a repetición que el bazo sufre secundario a drepanocitosis intravascular, por lo que, la adición de antibioticoterapia profiláctica contra estos microorganismos disminuye la morbimortalidad en estos pacientes.¹⁸

Todos los pacientes con ACF deben de ser vacunados contra *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* tipo B y contra virus de Hepatitis B. Al igual, es de suma importancia la educación a los padres de buscar atención médica ante cualquier signo de infección debido al riesgo de sepsis en estos pacientes.

Suplementación con folatos

La producción de eritrocitos falciformes tiene una duración de aproximadamente 12 a 16 días, aproximadamente un décimo del tiempo necesario para que los eritrocitos sanos adultos produzcan hemoglobina sana, este aumento en la eritropoyesis deja en riesgo a los pacientes con ACF de deficiencia de folatos. ¹⁸

Transfusiones de glóbulos rojos

La Hemoglobina S tiene parte fundamental en la fisiopatología de los pacientes con ACF, en los eventos vaso-oclusivos y vasculopatías, por lo que las transfusiones de glóbulos rojos pueden mejorar la calidad de vida en ellos. Las transfusiones incrementan las concentraciones de Hemoglobina A y reduce, del mismo modo, las concentraciones de Hemoglobina S, al igual suprime la eritropoyesis endógena, por lo que, disminuye la producción endógena de Hemoglobina S. ¹⁹

Las indicaciones para transfusiones de glóbulos rojos son las siguientes:

1. Evento isquémico agudo
2. Prevención primaria de evento cerebrovascular con alteraciones en las velocidades doppler craneales.
3. Prevención secundaria de eventos cerebrovasculares
4. Síndrome torácico agudo
5. Secuestro hepático, esplénico o crisis aplásica aguda

6. Falla multiorgánica aguda
7. Colestasis intrahepática
8. Crisis vaso-oclusivas recurrentes ¹⁹

Cuando se identifica la necesidad de transfusiones sanguíneas debe de decidir si realizar una transfusión simple o una ex sanguínea transfusión. La transfusión simple consiste en transfundir unidades de glóbulos rojos sin remover sangre del propio paciente; este método puede usarse cuando el objetivo principal es mejorar la capacidad para transportar oxígeno en el paciente durante episodios agudos de anemia y cuando el riesgo de hiperviscosidad postransfusional es bajo. ¹⁹

La ex sanguínea transfusión consiste en remover sangre del paciente y reemplazarla con unidades de Glóbulos Rojos alogénicos, este procedimiento permite disminuir rápidamente la Hb S a valores menores del 30% del conteo total de Hb. Este tipo de transfusiones es preferido en pacientes críticamente enfermos. Sin embargo, las transfusiones a repetición pueden estar asociadas a otras complicaciones, entre las cuales podemos citar: aloinmunización y sobrecarga de hierro. ¹⁹

Quelación de hierro

Con cada transfusión de Glóbulos Rojos Empacados se introduce en el cuerpo de 200 a 250 mg de hierro elemental, el riesgo de sobredosis de hierro incrementa y puede causar daño hepático, cardíaco o endócrino. Por lo que, la terapia quelante de hierro es importante a considerar en pacientes que se le realizan transfusiones a repetición.

En pacientes crónicamente transfundidos deben de cuantificarse los depósitos de hierro en hígado. La biopsia de hígado es considerada el Gold Standard

para la cuantificación de hierro, sin embargo, es un método invasivo. La terapia de quelación de hierro debe de ser considerado con valores de hierro en hígado mayores a 7mg Fe/g medido por biopsia. En Estados Unidos se comercializan 3 quelantes de hierro: deferoxamina, deferiprone y deferasirox. Deferiprone y deferasirox son los preferidos en tratamientos a largo plazo.¹⁹

Hidroxiurea

La hidroxiurea fue el primer medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento de ACF homocigoto y es el único que está respalda con evidencia clínica para el tratamiento en niños y adultos. La hidroxiurea es un inhibidor de la ribonucleosido difosfato reductasa que se utiliza en enfermedades mieloproliferativas. La hidroxiurea incrementa la producción de Hemoglobina fetal y disminuye la polimerización de la Hemoglobina S; disminuye los niveles de leucocitos, plaquetas y reticulocitos y disminuye la expresión de moléculas de adhesión en estas células y disminuye así el riesgo de trombosis e inflamación crónica.²⁰

La medicación aumenta la liberación de óxido nítrico, que regula la transcripción de genes, como BCL11A, que ayuda a la transcripción de hemoglobina fetal y a su vez, incrementa la circulación pulmonar y así, disminuye el riesgo de hipertensión pulmonar en pacientes con ACF.¹⁹

La utilización de hidroxiurea se ha visto en la disminución de crisis oclusivas, dactilitis, frecuencia y duración de hospitalización. Según los lineamientos del Instituto Nacional de Corazón, Pulmon y Sangre, este medicamento debe de ser ofrecido a los niños con ACF desde la edad de 9 meses.²⁰

Transplante de células Madres Hematopoyéticas

La única cura potencial para esta enfermedad es el transplante de células madres hematopoyéticas. Sin embargo, este procedimiento tiene sus riesgos y

barreras para realizar. Se elimina la producción de Hb falciforme al reemplazar células madres hematopoyéticas con células de un donante alogénico. Es generalmente utilizado cuando los beneficios superan los riesgos de trasplante y cuando un donante está disponible.²⁰

Los beneficios del trasplante de células madres hematopoyéticas pueden ser: eritropoyesis normal, prevención de daño a órgano y disminución de la morbimortalidad en estos pacientes. Los riesgos potenciales son: infecciones, rechazo del trasplante, una limitada cantidad de donantes. Según Kapoor y col, se estima que en Estados Unidos entre un 10 y 20% tienen un hermano compatible, donante no emparentado o sangre de cordón disponible para poder realizar el trasplante.²⁰

Seguimiento del paciente

Los pacientes diagnosticados con ACF deben tener acceso a un cuidado integral del trastorno. Si existe una urgencia deben poder tener acceso a un hospital cercano con guías específicas para el tratamiento de procesos agudos con la posibilidad de traslado a Unidad de Cuidados Intensivos y Cirugía Pediátrica.

Si produce hospitalización poder ser evaluados por hematólogo o pediatra, tener acceso a otros especialistas como, por ejemplo: ortopeda, neurólogo, intensivista.²³

La evaluación posterior a diagnóstico, ya sea por cribado neonatal o por diagnóstico tardío debe de hacerse una historia clínica resumiendo antecedentes personales, familiares de hermanos, anamnesis del diagnóstico, presencia de dolor, inflamación, dificultad respiratoria, ictericia, coluria, priapismo, poliuria, nicturia, tolerancia al ejercicio, mareo, dolor de pecho, convulsiones.²³

Se debe de informar sobre posibles complicaciones agudas y graves, resaltar los síntomas de alarma y dejando clara las instrucciones de cuándo acudir a un centro de salud. Al igual, detallar calendario vacunal, tratamiento, dosis, manejo de dolor.²³

Si no hay complicaciones, el seguimiento se puede realizar según:

- Menores de 1 año: cada 3 meses
- Entre 1 y 5 años: cada 6 meses
- A partir de 6 años: cada 12 meses.²³

METODOLOGÍA

Tipo de estudio:

Observacional descriptivo, corte transversal con recolección de los datos retrospectivo. Se realizó en período que comprende enero 2015 a Diciembre 2021.

Población:

- **Universo:** Todos los pacientes con Diagnóstico de Anemias hemolíticas en HNNBB desde enero 2015 hasta diciembre 2021.

Pacientes registrados con los códigos CIE-10:

- D56 Talasemias
 - D57 Trastornos falciformes
 - D58 Otras anemias hemolíticas hereditarias
- **Población:** pacientes menores de 18 años con diagnóstico de anemia de células falciformes atendidos en consulta externa de hematología y hospitalización de HNNBB. Diagnóstico de anemia de células falciformes con código CIE-10:
 - D57 Trastornos falciformes
 - D56 Talasemias

Unidad de análisis:

Expediente clínico de cada paciente

Tipo de muestreo:

Aleatorio simple sin reemplazo

Cálculo del tamaño de la muestra:

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó el programa epidemiológico OpenEpi 3.03 y se validó con el programa de la Organización Panamericana de la Salud Epidat 4.1. Se calculó en base a los datos de total de pacientes con diagnóstico de Anemia de células falciformes, 237 y se utilizó un nivel de confianza del 95%, el cual da un resultado de 141 pacientes como muestra.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con Anemia de Células Falciformes diagnosticados y en control en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con menos de 1 año de haber sido diagnosticados con Anemia de Células Falciformes.
2. Pacientes con diagnóstico de anemia de células falciformes con asistencia menor a 2 controles cada año en Consulta Externa de Hematología de Hospital Bloom.

Método de recolección de datos

Los datos se obtuvieron mediante la revisión del expediente clínico de los pacientes con diagnóstico de Anemia de Células Falciformes, en el cual se solicitó el expediente clínico en el área de Archivo del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom. Se utilizó un instrumento en el cual se recopiló la información, garantizando la confidencialidad del paciente.

Se utilizó un instrumento de recolección de datos, el cual el paciente se identificó con un código alfanumérico, sexo del paciente para garantizar su anonimato. Se recolectó información sobre método diagnóstico utilizado en el paciente, si el paciente mantiene controles regulares en Consulta Externa, tratamiento utilizado actualmente, complicaciones que haya presentado el paciente en Sistema Nervioso Central, Cardiovascular, Renal y/o Pulmonar y como último punto si se ha utilizado algún método de tamizaje previamente en el paciente: ecocardiograma, ecodoppler transcraneal, USG renal, recolección de orina en 24 horas, examen general de orina, Resonancia magnética cerebral. Se verificó asistencia anual a controles en consulta externa de Hematología del HNNBB, no se descartó expediente que contara con menos de 2 controles al año según las recomendaciones por SEHOP.

Para el análisis de datos se utilizó medidas de tendencia central, porcentajes y razón mediante el programa estadístico GraphPad Prism 8 y al igual la creación de gráficos de pastel, de barra y de cajas y bigote en base a los resultados recolectados por el instrumento de trabajo.

Consideraciones éticas

Se considera como un estudio de intervenciones con riesgo mínimo, ya que para determinar las condiciones del paciente durante su ingreso y/o durante la consulta externa se revisó el expediente clínico y se realizó un cuestionario sobre la calidad de vida de los pacientes pediátricos.

En base a los principios establecidos en modelos internacionales para la investigación biomédica en seres humanos, se desarrolló el presente estudio en base al cumplimiento de los siguientes criterios éticos:

Se respetaron las pautas de la CIOMS (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas) que garantizan la seguridad de los sujetos en el estudio, se aplicaron los principios éticos:

- **Beneficiencia**

Los pacientes se vieron beneficiados por medio del empleo de instrumentos que permitió evaluar múltiples aspectos de su enfermedad, como: tratamiento, complicaciones, calidad de vida, entre otras, y así identificar los aspectos a mejorar en cuanto al tratamiento.

- **No maleficiencia**

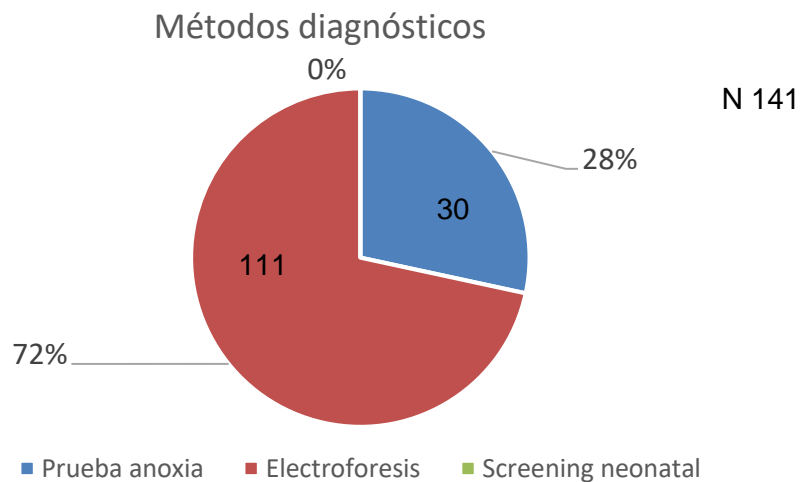
El empleo del instrumento no representó riesgo alguno para el paciente en ningún momento.

La investigación se llevó a cabo mediante una previa autorización de Comité de ética del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom y se otorgó permiso por parte de Dirección para poder utilizar los expedientes clínicos de los pacientes con Anemia de Células Falciformes.

Presentación de resultados

Objetivo 1. Identificar los métodos de diagnósticos utilizados en los pacientes con Anemia de Células Falciformes en Hospital Bloom

Gráfico 1. Método de diagnóstico de pacientes con enfermedad falciforme.

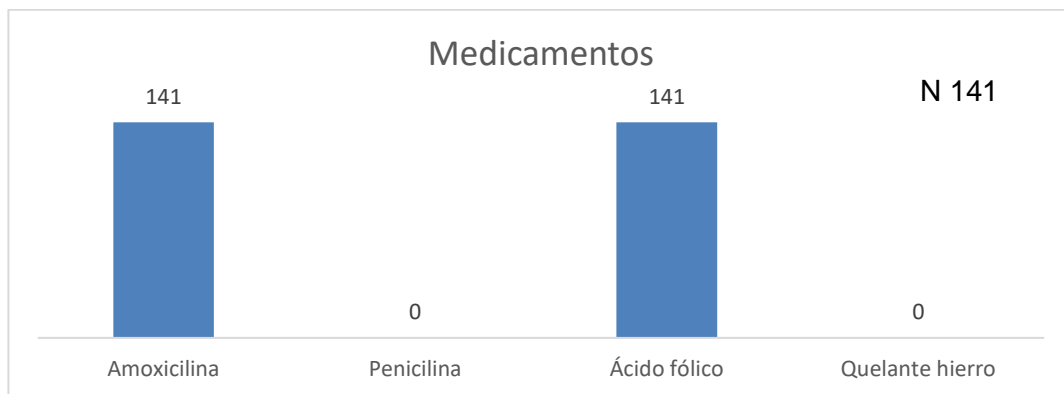


Fuente de datos: Elaboración propia, a partir de recolección de información y revisión documental de expediente clínico de pacientes con diagnóstico de enfermedad falciforme en HNNBB.

El total de 141 pacientes con enfermedad falciforme, el 72% se realizó diagnóstico mediante la Electroforesis de hemoglobina (111 pacientes), un 30% de ellos se realizó mediante la prueba de anoxia (30 pacientes), mientras que ningún paciente se realizó mediante el cribado neonatal.

Objetivo 2. Comparar el tratamiento utilizado en los pacientes con Anemia de Células Falciformes con relación al utilizado según las guías de la Sociedad Española de Hematología y oncología pediátricas

Gráfico 2. Medicamentos utilizados en pacientes con enfermedad falciforme.

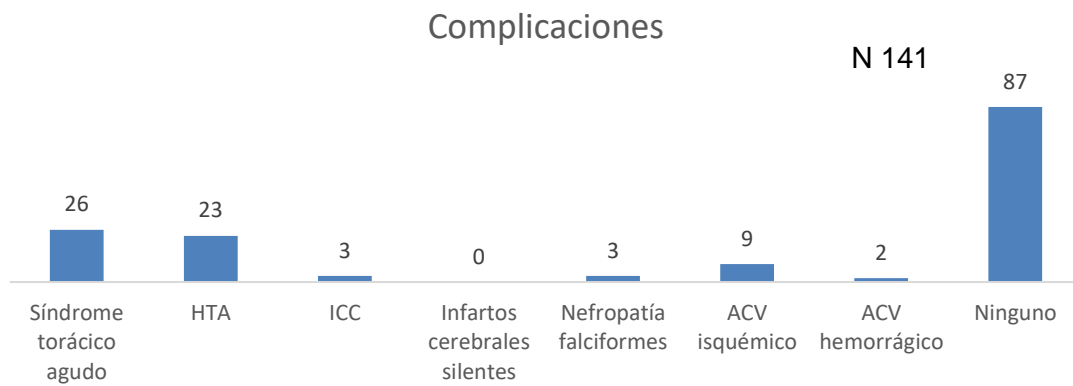


Fuente de datos: Elaboración propia, a partir de recolección de información y revisión documental de expediente clínico de pacientes con diagnóstico de ACF en HNNBB.

De los pacientes con enfermedad falciforme, 141 de ellos (100%) fueron tratados con ácido fólico, 129 de ellos recibieron amoxicilina (100%) durante sus controles, 62 pacientes (43.9%) recibieron tratamiento con hidroxiurea, mientras que 0 pacientes recibieron como tratamiento penicilina oral y deferoxamina para manejo crónico de los pacientes con enfermedad falciforme en HNNBB.

Objetivo 3. Identificar las complicaciones más comunes en los pacientes con Anemia de Células Falciformes en Hospital Bloom

Gráfica 3. Complicaciones presentadas en pacientes con enfermedad falciforme

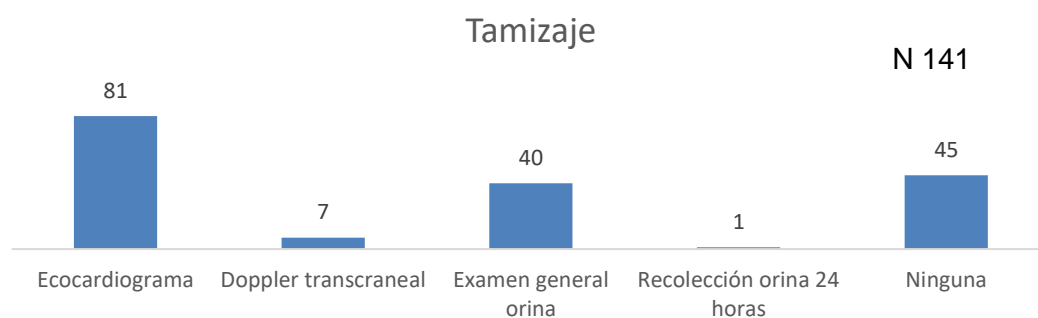


Fuente de datos: Elaboración propia, a partir de recolección de información y revisión documental de expediente clínico de pacientes con diagnóstico de ACF en HNNBB.

Del total de pacientes con enfermedad falciforme, 26 de ellos (18.4%) padecieron de Síndrome torácico agudo, 23 de ellos (16.1%) presentan hipertensión arterial, 3 pacientes fueron diagnosticados por Insuficiencia cardíaca congestiva (2%), ningún paciente fue diagnosticado con infartos cerebrales silentes, 3 de ellos desarrollaron nefropatía falciforme (2%), 9 pacientes tuvieron ACV de tipo isquémico (6.3%) y 2 de ellos de tipo hemorrágico (1.4%). La mayoría de pacientes, 87 (61.7%) no presentaron ninguna complicación.

Objetivo 4: Identificar los métodos de tamizaje utilizados en los pacientes con Anemia de Células Falciformes con relación al utilizado según guías internacionales

Gráfico 4. Métodos de tamizaje en pacientes con enfermedad falciforme



Fuente de datos: Elaboración propia, a partir de recolección de información y revisión documental de expediente clínico de pacientes con diagnóstico de ACF en HNNBB.

En los pacientes con enfermedad falciforme estudiados, 81 de ellos (57.4%) se les realizó ecocardiograma como método de tamizaje, encontrando Dilatación del Ventrículo izquierdo como resultado más común en dicho estudio; se realizaron 7 ECO-doppler transcraneal (4.9%), se realizaron 40 exámenes generales de orina (28.3%) mientras que solo a 1 paciente (0.7%) se le realizó recolección de orina en 24 horas. Del total de 141 pacientes, 45 pacientes (31.9%) no se les realizó ningún método de tamizaje.

Objetivo 5: Describir las características sociodemográficas de los pacientes con Anemia de Células Falciformes en Hospital Bloom

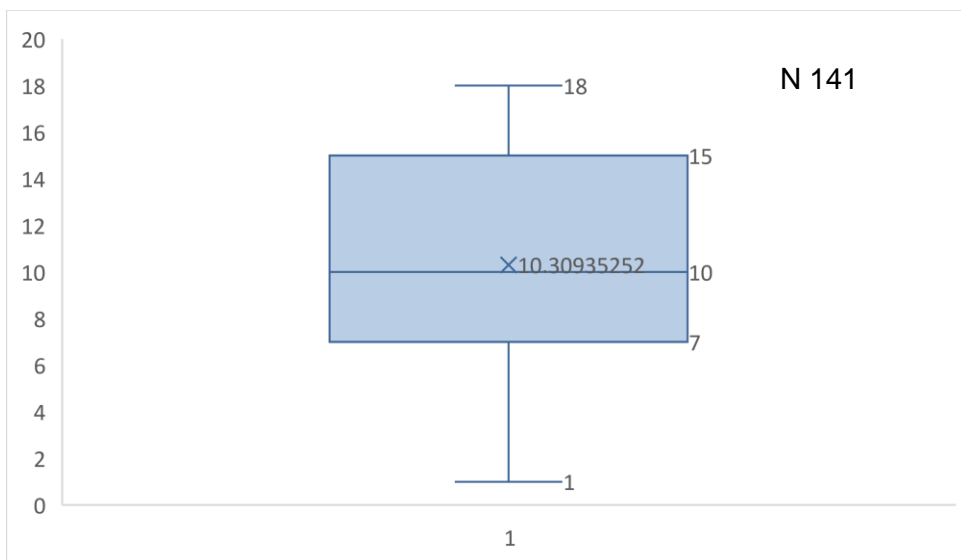
Tabla 3. Género de los pacientes con enfermedad falciforme.

Género	Número	Porcentaje
Masculino	74	52%
Femenino	67	48%
Total	141	100%

Fuente de datos: Elaboración propia, a partir de recolección de información y revisión documental de expediente clínico de pacientes con diagnóstico de ACF en HNNBB

De los 141 pacientes con enfermedad falciforme 74 de ellos fueron hombres (52%) y 67 de ello mujeres (48%), con una razón hombre:mujer de 1.1:1, predominando el sexo masculino.

Gráfico 5. Distribución según grupo etario de los pacientes con enfermedad falciforme.



Fuente de datos: Elaboración propia, a partir de recolección de información y revisión documental de expediente clínico de pacientes con diagnóstico de ACF en HNNBB.

La población de 141 pacientes con enfermedad falciforme, la edad promedio fue de 10.3 años, con una desviación estándar de 4.8, con una moda de 17 años, mediana de 10. Se dividieron los pacientes en grupos etarios, siendo lactantes el 5.7%, preescolares 15.6%, escolares 44.7% y adolescentes 34% de los expedientes revisados. La edad mayor fue de 18 años, mientras que la menor fue de 1 año.

Discusión

Según Piel y colaboradores, en 2017 se estimaba que nacen 300,000 personas con la enfermedad cada año, sin predominio de sexo, mientras que Núñez y colaboradores, en un estudio realizado en Barranquilla, 63% de ellos fueron de sexo femenino, mientras que 37% del sexo masculino. A diferencia de los pacientes del Hospital Bloom, los cuales el 52% de ellos son masculinos y 48% de sexo femenino con una razón de 1.1 hombres por cada mujer. ^{9,30}

Mburu y colaboradores refieren que la esperanza de vida de los pacientes con ACF en países en desarrollo es menor que en los países desarrollados, donde la mitad de los pacientes no son diagnosticados y sobreviven más allá de los 5 años, mientras que Hospital Bloom el 79% de los pacientes son mayores de 5 años, siendo escolares la mayoría de pacientes que entraron al estudio con un 44.7%. ¹¹

El diagnóstico de estos pacientes puede ser complejo, según Zúñiga y colaboradores, el gold estándar es la electroforesis de hemoglobina. En el presente estudio 72% de ellos fueron diagnosticados por este método, mientras que el resto fue mediante la prueba de anoxia. El cribado neonatal es importante debido que permite identificar pacientes asintomáticos que presentan la enfermedad y así, disminuir la morbi-mortalidad de ellos mediante el empleo de tratamiento oportuno. En el presente estudio ningún paciente fue diagnosticado mediante el cribado neonatal. ^{15, 23}

Según la SEHOP, las infecciones por microorganismos encapsulados son la principal causa de muerte en los pacientes con ACF, por lo que la profilaxis es importante iniciarla al hacer diagnóstico. La amoxicilina se

utilizó en el 100% de los pacientes en el Hospital Bloom al igual que Meier y colaboradores utilizaron en su estudio en el año 2018. El ácido fólico se utilizó en el 100% de los pacientes, a diferencia de la hidroxiurea, esta se utilizó en el 43% de los pacientes. Kapoor y colaboradores refieren que el uso de hidroxiurea disminuye la cantidad de crisis oclusivas y hospitalización en estos pacientes.^{20, 23}

Las transfusiones sanguíneas producen aproximadamente 1.08 mg de Fe por cada ml de concentrado de hematíes. Las transfusiones simples tienen un papel en el tratamiento de los pacientes con enfermedad falciforme. Según Jiménez y colaboradores en su estudio 2019 mencionan que la terapia transfusional ocasiona riesgos en estos pacientes, entre los cuales menciona la sobrecarga férrica, ocasionando hemosiderosis a nivel endocrinológico, cardíaco y hepático. Recomiendan el uso de quelantes de hierro: deferoxamina, deferiprona y deferasirox. Dentro del estudio realizado en los pacientes con enfermedad falciforme en HNNBB, ninguno de ellos recibió tratamiento con algún quelante de hierro.³¹

La SEHOP menciona que el síndrome torácico agudo es la segunda causa de hospitalización y la primera causa de muerte en ACF. En el hospital Bloom, esta fue la complicación más presentada, con un 18% del total de pacientes del estudio. El 11% de los pacientes menores de 20 años pueden sufrir de ACV, siendo el isquémico más común. El 7.8% de los pacientes del estudio presentaron un ACV y el más común concuerda con la SEHOP siendo el tipo isquémico.²³

La edad de inicio de nefropatía falciforme inicia entre los 20 y 30 años de edad, ocasionada por hiperfiltración y glomeruloesclerosis. Es una

complicación progresiva que afecta a pacientes mayores de 10 años según la SEHOP. En el Hospital Bloom, 3 pacientes se han catalogado como nefropatía falciforme, los cuales eran pacientes mayores de 10 años al realizar diagnóstico.²³

La SEHOP menciona los rangos de edades en los cuales se sugiere iniciar métodos de tamizaje. La ecocardiografía la sugieren a partir de los 8 años de edad, y si el paciente presenta síntomas de hipertensión arterial, iniciar antes. En este estudio, se realizó ecocardiografía a 57.4% de los pacientes, siendo dilatación del Ventrículo izquierdo el hallazgo más común, así como lo menciona la SEHOP. La SEHOP menciona que es el método de tamizaje no invasivo de elección y la disfunción sistólica es causada secundaria a la hipertensión arterial de estos pacientes.²³

El ecodoppler transcraneal se recomienda como método de tamizaje entre los 2 y 16 años de edad, especialmente en los pacientes HBSS. El estudio manifiesta que solamente 7 pacientes (4.9%) se les realizó ecodoppler transcraneal. Según la SEHOP el Ecodoppler transcraneal permite determinar el riesgo de accidente cerebrovascular agudo.²³

La función renal se recomienda evaluarla a partir de los 10 años, en busca de hipostenuria, hiperfiltración y proteinuria patológica. La SEHOP recomienda el examen general de orina desde el año de edad, mientras que la proteinuria y estudio tubular a partir de los 10 años. Dentro del estudio, 40 pacientes (28.3%) se les tomó un examen general de orina dentro de los controles en Consulta Externa y solamente 1 paciente se le realizó recolección de orina en 24 horas.²³

Conclusiones

Los pacientes con enfermedad falciforme constituyen un grupo heterogéneo dentro de la especialidad de hematología, que presenta una alta morbi-mortalidad, que conlleva en ocasiones consultas a repetición y estancias prolongadas en el hospital.

Con la presente investigación se puede concluir que el método diagnóstico más utilizado en el Hospital Bloom es la electroforesis de hemoglobina, sin embargo, este estudio está limitado debido que no todos los pacientes pueden pagar el estudio completo. Mediante el cribado neonatal ningún paciente fue diagnosticado, lo cual alarga el inicio de la terapia en estos pacientes y puede aumentar su morbi-mortalidad a largo plazo.

La distribución por sexo fue muy similar, siendo un 52% masculinos y 48% femeninos con una razón de 1.1/1. La distribución de edades fue muy variada, siendo la edad promedio de 10 años.

El tratamiento administrado a ellos son los que la SEHOP recomienda, todos reciben ácido fólico y profilaxis antibiótica con amoxicilina para disminuir el riesgo de infecciones por microorganismos encapsulados. La hidroxiurea no se utiliza en todos los pacientes. Los quelantes de hierro no se utilizan en ninguno de los pacientes, esto es debido al alto costo del tratamiento y no estar presente en cuadro básico de medicamentos del Ministerio de Salud.

Las complicaciones más comunes identificadas son: síndrome torácico agudo y accidentes cerebrovasculares. Estas complicaciones aumentan

mucho la morbi-mortalidad en los pacientes y ocasionan estancias hospitalarias prolongadas.

Los métodos de tamizaje son importantes para detectar posibles complicaciones en estos pacientes, el ecocardiograma fue el más utilizado, seguido de el examen general de orina, mientras que la mayoría de pacientes no se les realizó ningún método de tamizaje. El ecodoppler transcraneal permite determinar el riesgo de ACV en los pacientes con enfermedad falciforme.

Recomendaciones

- a) El uso de la electroforesis de hemoglobina como medio de diagnóstico para los pacientes con enfermedad falciforme en el sistema público de salud.
- b) Incluir dentro del cribado neonatal la enfermedad falciforme
- c) Estandarización de un protocolo de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad falciforme para poder ser empleado a nivel nacional.
- d) Utilizar métodos de tamizaje en todos los pacientes con enfermedad falciforme según las recomendaciones brindadas por la SEHOP por rango de edades para poder así, identificar tempranamente complicaciones como: nefropatía falciforme, accidentes cerebrovasculares, alteraciones cardíacas, entre otras.
- e) Gestionar la introducción de quelantes de hierro como tratamiento de hemosiderosis en los pacientes con enfermedad falciforme.

Referencias bibliográficas

1. Vacca V, Blank L. Sickle cell disease: where are we now? Nursin. 2017; 47 (3)
2. Azar S, Wong T. Sickle Cell Disease: a Brief Update. Med Clin N Am, 2016; 101 (2): 375-393.
3. Lubeck D, Agodoa I, Bhakta N. Estimated Life Expectancy and Income of Patients With Sickle Cell Disease Compared with Those Without Sickle Cell Disease. JAMA Netw Open. 2019; 2 (11).
4. Kato G, Piel F, Reid C, Gaston M et al. Sickle Cell Disease. Nat Rev Dis Primers 4, 2018.
5. Kato G, Piel F, Reid C, et al. Sickle Cell Disease. Nature Reviews Disease Primers, 2018; 4.
6. Payne A, Mehal J, Chapman C, Richardson L, et al. Trends in Sickle Cell Disease- Related Mortality in the United States, 1979 to 2017. Ann Emerg Med, 2020; 76 (3): S28-S36.
7. Chaves W, Amador D, Sánchez J. Anemia de Células Falciformes. Repert Med Cir 2014; 23 (3): 221-225.
8. Pujadas R, Viñals R. Enfermedad de Células falciformes en el embarazo. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología, 2016; 42 (2): 239-253
9. Piel F, Steinberg M, Rees D. Sickle Cell Disease. N Engl J Med, 2017; 376 (16): 1561-1573.
10. Pinto V, Balocco M, Quintino S, Forni G. Sickle Cell Disease: a review for the internist. Internal and Emergency medicine, 2019.
11. Mburu J, Odame I. Sickle Cell Disease: Reducing the global disease burden. Int J Lab Hematol 2019; 41 (1): 82-88.

12. Roldán M, Herrera L, Hernández A. Anemia falciforme y la resistencia a la malaria. Revisión Narrativa. Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca, 2020; 22 (2): 34-42.
13. Garcés M, Escobar D. Fenotipificación de un caso de Anemia de Células Falciformes. Rev Cient Cienc Med, 2019; 22 (1): 68-72.
14. Rives S. Enfermedad de Células Falciformes: papel del pediatra. An Pediatr Contin, 2013; 11(3): 123-131.
15. Zúñiga P, Martínez C, González L, Rendón D, et al. Enfermedad de células falciformes: un diagnóstico para tener presente. Rev Chil Pediatr 2018; 89 (4): 525-529
16. Cela E, Ruiz A, Cervera A. Enfermedad de Células Falciformes. Guía de Práctica Clínica. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas, 2019.
17. Ayala A, González H, David G. Anemia de células falciformes: una revisión. Salud Uninorte Barranquilla, 2016; 32 (3): 513-527.
18. Meier E. Treatment options for Sickle Cell Disease. Pediatr Clin N Am, 2018; 65 (3):427-443.
19. Azar S, Wong T. Sickle cell disease. Med Clin N Am, 2017; 101 (2): 375-393.
20. Kapoor S, Little J, Pecker L. Advances in the Treatment of Sickle Cell disease. Mayo Clin Proc, 2018; 93 (12): 1810-1824.
21. Ware R, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud M. Sickle Cell Disease. The Lancet, 2017; 390 (10091): 311-323.
22. Zúñiga P, Martínez C, González L, Rendón D, et al. Enfermedad de células falciformes: Un diagnóstico para tener presente. Rev Chil Pediatr, 2018; 89 (4): 525-529.
23. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. Enfermedad de Células Falciformes. Guía de Práctica Clínica. Edición 2019. Editorial CeGe. 2019.

24. Isaza M, Rojas L, Echavarría L, Serna L. Caracterización de las complicaciones renales en pacientes con anemia de células falciformes. *Rev Chil Pediatr*, 2020; 91(1): 51-57.
25. Manzur F, Ángel K, Corrales H. Manifestaciones cardiovasculares de anemia de células falciformes. *Revista Colombiana de Cardiología*, 2015; 22 (4): 187-196.
26. Andrade R. Una historia oculta. *Revista Pesquisa*, 2016; 246.
27. Caja Costarricense de Seguro Social. Manual técnico: atención integral a personas con drepanocitosis, 2013. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/protocolos/manualdrepanocitosis.pdf>
28. OMS. Anemia falciforme, 2006. 59° Asamblea Mundial de la Salud. Disponible en: https://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA59/A59_9-sp.pdf
29. Vásquez I. Tipos de estudio y método de investigación, Gestipolis. Disponible en: <https://nodo.ugto.mx/wp-content/uploads/2016/05/Tipos-de-estudio-y-m%C3%A9todos-de-investigaci%C3%B3n.pdf>
30. Núñez A, Saavedra J. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con anemia de células falciformes atendidos en un centro de referencia en hematología en la ciudad de Barranquilla en el periodo de enero a junio de 2021. Universidad Libre, 2022. Disponible en: <https://repository.unilibre.edu.co/handle/10901/242>
31. Jiménez C, Sebastián E, Sevilla J. Hemoglobinopatías: talasemia y drepanocitosis. *Pediatr Integral*, 2021; 15 (5): 241.e1-241.e13

ANEXOS

Anexo 1. Cronograma

Actividad/ Fecha	Feb 2021	Marzo 2021	Abril 2021	Mayo 2021	Jun-Jul 2021	Ago-Nov 2021	Nov-Abril 2022	Mayo-Dic 2022	En-Jul 23	Mayo-Jul 2023	Agos-Sept 2023
Definición tema de investigación											
Entrega de perfil de investigación											
Entrega de revisión bibliográfica											
Entrega de Protocolo											
Aprobación de trabajo por Comité de Ética											
Recolección de datos											
Análisis y procesamiento de datos											
Elaboración de Informe final											
Presentación del trabajo final											

Anexo 2. Operativización de variables

Objetivo 1: Identificar los métodos diagnósticos utilizados en los pacientes con Anemia de Células Falciformes en el Hospital Bloom.

Variable	Definición operacional	Indicadores	Dimensión de la variable	Tipo de variable
Electroforesis de hemoglobina	Es una técnica empleada en separar proteínas en base a su tamaño y carga eléctrica. Se utilizan corrientes eléctricas para mover moléculas a través de un gel y separarlas entre sí.	Porcentaje de tipo de hemoglobina obtenido por electroforesis.	HbA HbF HbA2 HbS Talasemias Normal	Cualitativa nominal
Cribado neonatal ampliado	Consiste en una muestra de sangre capilar extraída del talón que permite la detección presintomática de ACF.	Porcentaje del tipo de hemoglobinopatía obtenido por cribado neonatal.	Alfa-talasemias Beta-talasemias Anemia Células Falciforme Homocigotos y heterocigotos Normal	Cualitativa nominal
Test de falciformación o Sickling	Exposición de células sanguíneas a un reductor de oxígeno (metabi-sulfito de sodio) para desoxigenar hemoglobina e inducir formación de células falciformes.	Porcentaje de pacientes positivos y negativos 24 horas posterior a la toma de test de falciformación	Drepanocitos positivos Drepanocitos negativos	Cuantitativa discreta

Objetivo 2: Analizar el tratamiento utilizado en los pacientes con Anemia de Células Falciformes con relación al utilizado según guías internacionales

Variable	Definición operacional	Indicadores	Dimensión de la variable	Tipo de variable
Profilaxis antibiótica	Administración de antibioticoterapia enfocado a evitar infecciones por bacterias encapsuladas (neumococo, meningococo, H. influenzae tipo B)	Porcentaje de pacientes que recibieron antibiótico y el porcentaje de utilización de cada antibiótico.	Penicilina oral Amoxicilina No usa antibiótico	Cualitativa nominal
Suplementación con folatos	Administración de ácido fólico para evitar deficiencia de folatos	Porcentaje de pacientes que reciben ácido fólico y	Utiliza Ácido fólico No utiliza Ácido fólico	Cualitativa nominal
Transfusiones de glóbulos rojos	Proceso por el cual se realiza transfusiones de glóbulos rojos empacados lo cual incrementa las concentraciones de HbA y reduce las concentraciones de HBS en sangre.	Porcentaje de pacientes que reciben transfusiones con glóbulos rojos empacados	Recibe transfusiones con glóbulos rojos empacados. No recibe transfusiones con glóbulos rojos empacados	Cuantitativa nominal
Quelación de hierro	Es una terapia utilizada para eliminar el exceso de hierro en la sangre debido a múltiples transfusiones.	Porcentaje de pacientes que reciben tratamiento de quelación de hierro.	Deferoxamina No recibió quelante de hierro	Cualitativa nominal

Objetivo 3: Identificar las complicaciones más comunes en los pacientes con Anemia de Células Falciformes en HospitalBloom.

Variable	Definición operacional	Indicadores	Dimensión de la variable	Tipo de variable
Accidentes cerebrovasculares	Síndrome clínico de desarrollo rápido debido a una perturbación focal de la función cerebral de origen vascular y de más de 24 horas de duración. Puede ser hemorrágico e isquémico.	Porcentaje de pacientes que han sufrido ACV y porcentaje de qué tipo de ACV	ACV isquémico ACV hemorrágico Normal	Cualitativa nominal
Infarto cerebral silente	Lesión cerebral producida por una oclusión vascular hallada de manera fortuita en la resonancia magnética cerebral, Tomografía computarizada o autopsia.	Porcentaje de pacientes que han sufrido infartos cerebrales silentes.	Infartos cerebrales silentes No hay infartos cerebrales silentes	Cualitativa nominal
Nefropatía falciforme	Comprende alteraciones glomerulares y tubulares: hipostenuria, hematuria, insuficiencia renal aguda o crónica.	Porcentaje de pacientes que han desarrollado nefropatía falciforme	Hipostenuria Hematuria Insuficiencia renal aguda Insuficiencia renal crónica	Cuantitativa discreta
Hipertensión arterial	Patología crónica en la que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta, lo cual puede causar una lesión.	Porcentaje de pacientes con hipertensión arterial	Presion arterial arriba P95 para la edad	Cualitativo nominal
Hipertensión pulmonar	Presión media en la arteria pulmonar por encima de 25 mmHg en reposo	Porcentaje de pacientes con hipertensión pulmonar medido por Ecocardiograma	Presion arteria pulmonar arriba 25 mmHg medido por Ecocardiograma	Cualitativo nominal

Síndrome torácico agudo	Presencia de un nuevo infiltrado en la radiografía de tórax asociado a síntomas respiratorios y/o fiebre.	Porcentaje de pacientes con Síndrome Torácico Agudo	Síndrome torácico agudo Normal	Cualitativo nominal
Insuficiencia cardíaca	Afección cardíaca que se produce cuando el corazón no es capaz de bombear sangre oxigenada al resto del cuerpo y mantener el metabolismo basal.	Porcentaje de pacientes con Insuficiencia cardíaca	Insuficiencia cardíaca Sin insuficiencia cardíaca	Cualitativo nominal

Objetivo 4: Analizar los métodos de tamizaje utilizados en los pacientes con Anemia de Células Falciformes con relación al utilizado según guías internacionales

Variable	Definición operacional	Indicadores	Dimensión de la variable	Tipo de variable
Eco-doppler transcraneal	Examen que mide el flujo sanguíneo hacia y dentro del cerebro.	Porcentaje de pacientes que se les ha realizado Eco-doppler transcraneal	Normal Anormal	Cualitativa nominal
Ecocardiograma	Gráfico que registra la posición y los movimientos del corazón mediante ondas ultrasonográficas	Porcentaje de pacientes con Ecocardiograma y hallazgos en Ecocardiograma	Insuficiencia cardíaca Hipertensión pulmonar	Cualitativa nominal
Examen general de orina	Es una biopsia líquida renal que ofrece excelente información acerca de la función renal, metabólicas, renales y extra renales.	Porcentaje de pacientes con examen general de orina anormal	Hematuria Hipostenuria Microalbuminuria	Cuantitativa discreta
Recolección orina 24 horas	Examen que mide la cantidad de orina producida en un día	Porcentaje de pacientes con alteración en la recolección de orina en 24 horas	Aumento de volumen de orina Disminución de volumen de orina Volumen de orina normal	Cualitativo nominal

Resonancia Magnética cerebral	Es una técnica de imagen médica que utiliza un campo magnético y ondas de radio generadas por computadora para crear imágenes de los órganos y tejidos del cuerpo	Porcentaje de pacientes con infartos silentes diagnosticados con resonancia magnética cerebral	Presencia de infartos cerebrales silentes	Cualitativo nominal
-------------------------------	---	--	---	---------------------

Objetivo 5: Describir las características sociodemográficas de los pacientes con Anemia de Células Falciformes en Hospital Bloom.

Variable	Definición operacional	Indicadores	Dimensión de la variable	Tipo de variable
Sexo	Conjunto de características biológicas y fisiológicas que definen al hombre y mujer	Porcentaje de pacientes masculinos y femeninos. Razón hombre:mujer	Hombre Mujer	Cualitativa nominal
Edad	Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia.	Porcentaje de pacientes lactantes, preescolares, escolares y adolescentes. Edad media de pacientes	Lactantes Preescolares Escolares Adolescentes	Cualitativa nominal

Anexo 3. Presupuesto

Recurso	Cantidad	Precio total
Computadora	1	\$500
Cartuchos de impresora color negro	2	\$30
Cartuchos de impresora color	1	\$15
Resmas papel bond	3	\$12
Viáticos	-	\$75
Alimentación	-	\$100
Internet Residencial	-	\$90
Total		\$819

Anexo 4.

Instrumento de recolección de datos

Tema: "Perfil Clínico y Diagnóstico de Pacientes con ACF atendidos en Hospital Bloom desde 2015 hasta 2021."

Investigador: Dr. Roberto Alejandro Estrada Menéndez Fecha: _____

Número correlativo: _____ Sexo: _____ Edad: _____



1. Método diagnóstico utilizado en paciente
 - Prueba anoxia
 - Electroforesis
 - Cribado neonatal

2. Tratamiento utilizado al momento paciente
 - Amoxicilina: _____
 - Penicilina oral: _____
 - Hidroxiurea: _____
 - Ácido fólico: _____
 - Deferoxamina: _____

3. Complicaciones que han padecido los pacientes (Colocar fecha)
 - Accidente cerebrovascular: _____ Tipo: _____
 - Síndrome torácico agudo: _____
 - Hipertensión arterial: _____
 - Insuficiencia Cardíaca: _____
 - Infartos cerebrales silentes: _____
 - Nefropatía falciforme: _____

4. Métodos de tamizaje utilizados en los pacientes:

- Ecocardiograma: _____
- Mencionar resultados: _____

- Eco-dopple _____ rtranscraneal:

- Examen general de Orina:

- Volumen de orina en 24 horas: